

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1921-22.

N° 9.

SUR QUELQUES NOUVEAUX ACIDES
DIALCOYLBARBITURIQUES
DISSYMÉTRIQUES

THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université
de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le 1922

PAR

Charles SOMMAIRE

PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE
INTERNE LAURÉAT DES HOPITAUX DE PARIS

JURY { MM. BÉHAL, Président;
DELEPINE, Professeur;
SOMMELET, Agrégé.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1922

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1921-22.

N° 9.

SUR QUELQUES NOUVEAUX ACIDES
DIALCOYLBARBITURIQUES
DISSYMMÉTRIQUES

THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université
de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le 1922

PAR

Charles SOMMAIRE

PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE
INTERNE LAURÉAT DES HOPITAUX DE PARIS



JURY { MM. BÉHAL, Président;
DELEPINE, Professeur;
SOMMELET, Agrégé.

PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur
1, RUE CASSETTE, 1

1922

FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. RADAIS, Doyen, ✱, ① I.
PERROT, Assesseur, O. ✱, ① I.
G. DURSENT, Secrétaire, ✱, ① I.

PROFESSEURS

MM. GUIGNARD, C. ✱, ① I. Botanique générale.
Membre de l'Institut.
VILLIERS, ✱, ① I. Chimie analytique.
H. GAUTIER, O. ✱, ① I. Chimie minérale.
RADAIS, ✱, ① I. Cryptogamie.
BÉHAL, C. ✱, ① I. Chimie organique.
Membre de l'Institut.
PERROT, O. ✱, ① I. Histoire Naturelle des Médicaments.
COUTIÈRE, ✱, ① I. Zoologie.
BERTHELOT, ① I. Physique.
Membre de l'Institut.
GRIMBERT, ✱, ① I. Chimie biologique.
LEBEAU, O. ✱, ① I. Pharmacie chimique.
DELÉPINE, ✱, ① I. Hydrologie et Hygiène.
GUERBET, ① I. Toxicologie.
BOUGAULT, ① I. Pharmacie galénique.

Doyen honoraire : M. GUIGNARD, C. ✱, ① I.

Professeur honoraire : M. MOUREU, C. ✱, ① I.

CHARGÉS DE COURS :

MM. TASSILLY, ✱, ① I., Minéralogie.
Marc HONNORAT, ✱, ① I., Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LUTZ, ① I., Cryptogamie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. SOMMELET, ① I.	MM. LUTZ, ① I.
DAMIENS, ① A.	GORIS, ✱, ① I.
TASSILLY, ✱, ① I.	LAUNOY, ✱, ① I.
GUÉRIN, ① I.	HÉRISSEY, ✱, ① I.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, ✱, ① I. Chimie générale.
COUSIN, ① I. Chimie analytique.
SOUÈGES, ① I. Micrographie.
LEROUX, ① I. Physique.
DEVAL, ① I. Microbiologie.
JAVILLIER, ✱, ① I. Travaux généraux de 4^e année.

Chef du Laboratoire des examens pratiques : M. JAVILLIER, ✱, ① I.

Bibliothécaire en chef : M. BARRAU-DIHIGO, ① I.

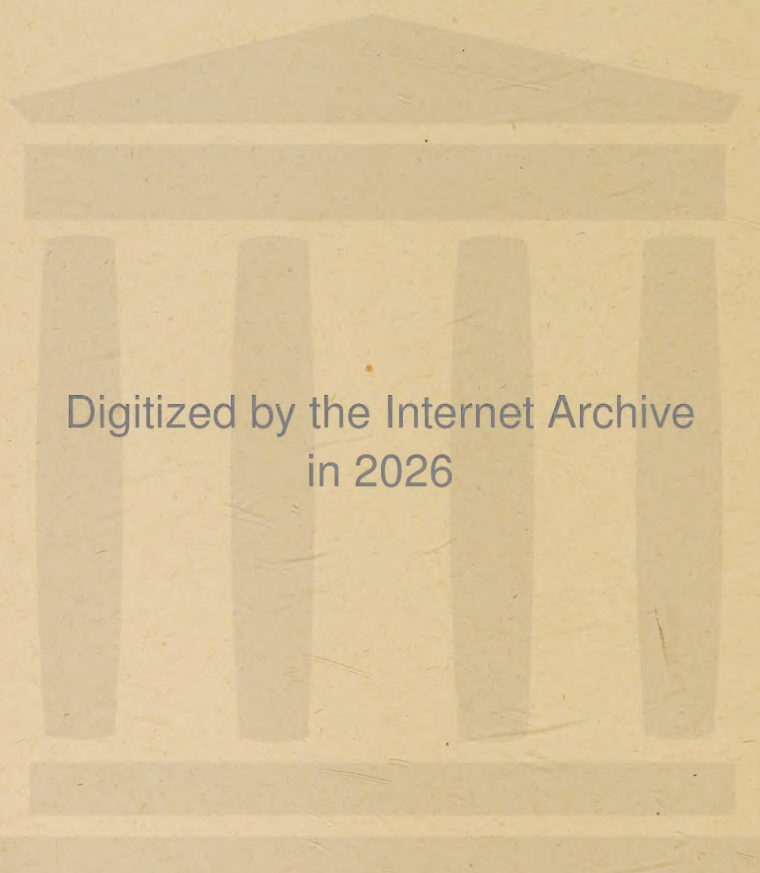
A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BÉHAL

MEMBRE DE L'INSTITUT

PRÉSIDENT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

Hommage respectueux.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR M. TIFFENEAU

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
PHARMACIEN DES HOPITAUX

*A qui je suis heureux d'apporter ici le
témoignage de ma vive reconnaissance pour
sa grande bienveillance et pour les précieux
conseils qu'il m'a prodigués depuis mon
entrée dans son laboratoire.*

A MES PARENTS

Témoignage de ma profonde affection.

SUR QUELQUES NOUVEAUX ACIDES

DIALCOYLBARBITURIQUES

DISSYMMÉTRIQUES

INTRODUCTION

Les deux premiers acides dialcoylbarbituriques, le diméthyl- et le diéthyl-barbituriques, ont été décrits, dès 1882, par Conrad et Guthzeit ⁽¹⁾ qui les obtinrent par alcoylation totale de la malonylurée diargentique.

C'est seulement en 1903, après qu'il eut découvert avec Von Mering ⁽²⁾ les propriétés hypnotiques remarquables du dérivé diéthylé (véronal), que Fischer fit en collaboration avec Dilthey ⁽³⁾ une étude systématique de ces acides et de leurs homologues. — Il décrivit le procédé actuellement encore employé et consistant dans la condensation des éthers dialcoylmaloniques avec l'urée en présence de l'éthylate de sodium.

Les acides ainsi obtenus par Fischer et Dilthey peuvent être divisés en deux groupes : les dialcoylés symétriques et les dialcoylés dissymétriques.

Les premiers comprennent cinq termes dont l'activité hypno-

1. CONRAD et GUTHEIT : *D. Chem. G.*, t. 14, 1643, et t. 15, 2844; *Bull. Soc. Chim.* (2) 36,672; 40,150.

2. EM. FISCHER et VON MERING : *Therap. Monatshefte*, t. XLIV, 1903, p. 97.

3. FISCHER et DILTHEY : *Liebig's Ann.*, t. 335, 334.

tique va régulièrement en croissant jusqu'au terme en C^{10} , puis décroît assez rapidement :

Diméthylbarbiturique	$C^6H^3O^3N^2$ (inactif)
Diéthylbarbiturique	$C^8H^{12}O^3N^2$ (actif)
Dipropylbarbiturique	$C^{10}H^{15}O^3N^2$ (très actif)
Diisobutylbarbiturique	$C^{12}H^{20}O^3N^2$ (actif)
Diisoamylbarbiturique	$C^{14}H^{24}O^3N^2$ (faiblement actif)

A cette série se rattache l'acide

Dibenzylbarbiturique	$C^{16}H^{16}O^3N^2$ (inactif)
--------------------------------	--------------------------------

également préparé par Fischer.

La série des dialcoylés dissymétriques étudiés par le même auteur ne comprend que trois représentants, son terme le plus élevé est en C^8 .

Méthyléthylbarbiturique	$C^7H^{10}O^3N^2$ (peu actif)
Méthylpropylbarbiturique	$C^8H^{12}O^3N^2$ (actif)
Ethylpropylbarbiturique	$C^9H^{14}O^3N^2$ (actif)

On voit que cette série est restée à peine ébauchée. Sans doute, en 1912, on a introduit en thérapeutique d'une part, un dérivé barbiturique dissymétrique, le luminal, et d'autre part un dérivé symétrique, le dial ou diallylmalonylurée, mais, par leurs radicaux substituants, ces composés appartiennent à des groupes différents. M. Tiffeneau ⁽¹⁾ s'est proposé de compléter la série des dialcoyl-barbituriques dissymétriques et de rechercher dans cette série à partir de quel terme les propriétés hypnotiques commencent à décroître. Il a étudié notamment les trois dérivés suivants en C^{10} et C^{11} :

Butyléthylbarbiturique	$C^{10}H^{18}O^3N^2$
Isobutyléthylbarbiturique	$C^{10}H^{18}O^3N^2$
Isoamyléthylbarbiturique	$C^{11}H^{20}O^3N^2$

Il a constaté que le pouvoir hypnotique de ces dérivés est sensiblement trois fois plus élevé que celui du véronal. Toutefois ces dérivés ne paraissent pas présenter entre eux de grandes différences d'activité, aussi est-il impossible de décider à quel poids moléculaire correspond dans ce groupe le maximum d'action hypnotique.

Pour résoudre cette question il fallait étudier des homologues

1. M. TIFFENEAU : *Journal de Pharmacie et de Chimie*, t. XXV, p. 453.

plus élevés; j'ai été ainsi amené à préparer de nouveaux dérivés dont M. Tiffeneau a déterminé les propriétés hypnotiques. Parmi ces dérivés l'acide isoamylpropylbarbiturique $C^{12}H^{20}O^2N^2$ s'est montré un peu moins actif que les composés correspondants en C^{10} et C^{11} ; quant à l'acide heptyléthylbarbiturique $C^{13}H^{22}O^2N^2$, il s'est révélé, par la voie intraveineuse, à peu près aussi actif que ces derniers, mais il se caractérise surtout par la courte durée de ses effets.

Ainsi les acides dialcoylbarbituriques dissymétriques en C^{10} et C^{11} sont incontestablement les plus actifs, de sorte que dans la série dissymétrique comme dans la série symétrique l'activité hypnotique va en décroissant au delà des termes en C^{11} .

Il restait à résoudre un autre problème non moins intéressant, celui qui concerne les relations entre le pouvoir hypnotique d'une part, et, d'autre part, la solubilité dans l'eau et le coefficient de partage entre l'huile et l'eau.

On sait que ce dernier rapport, le quotient de Meyer-Overton, est généralement considéré comme variant dans le même sens que le pouvoir hypnotique. Toutefois pour l'examiner d'une façon plus approfondie, il convenait de l'étudier dans des cas très divers, c'est-à-dire en faisant varier autant que possible les radicaux substituants.

A cet effet, j'ai préparé divers acides barbituriques nouveaux de façon à obtenir plusieurs séries complètes telles que les suivantes :

Série butylique normale.

Butylméthylbarbiturique.
Butyléthylbarbiturique (Tiffeneau).
Butylpropylbarbiturique.
Butylbutylbarbiturique.
Butylisobutylbarbiturique.

Série isobutylique.

Isobutylméthylbarbiturique.
Isobutyléthylbarbiturique (Tiffeneau).
Isobutylpropylbarbiturique.
Isobutylbutylbarbiturique.

Série isoamylique.

Isoamylmétylbarbiturique.

Isoamyléthylbarbiturique (Tiffeneau).

Isoamylpropylbarbiturique.

Diisoamylbarbiturique (Fischer et Diltthey).

D'une façon générale, en rapprochant les constantes que j'ai déterminées et les renseignements que fournit l'expérimentation physiologique et qui ont été obtenus par M. Tiffeneau, on constate que les coefficients de partage entre l'huile et l'eau suivent sensiblement les variations du pouvoir hypnotique, sans que toutefois ces variations soient régulièrement proportionnelles à ce dernier. On ne saurait donc se baser sur ce coefficient pour établir la valeur d'un hypnotique, mais il est certain que du point de vue théorique mes déterminations confirment d'une manière générale la théorie de Meyer-Overton : le pouvoir hypnotique d'une substance est fonction de son affinité pour les corps gras, et, par conséquent, très vraisemblablement pour les lipoides.

En ce qui concerne les solubilités dans l'eau on constate que les chiffres vont en général régulièrement en décroissant à mesure que croît le poids moléculaire, ce qui est la règle en chimie organique; il n'en est pas de même, nous l'avons vu, pour le pouvoir hypnotique qui va d'abord en croissant, puis atteint un maximum. La solubilité dans l'eau joue donc un rôle important; une solubilité trop faible ne permet pas à la substance d'atteindre un titre suffisant dans le milieu humoral pour qu'il y ait pénétration cellulaire, mais, si la solubilité est suffisante pour que ce titre soit atteint, on conçoit alors que, suivant la règle de Richet (¹), le pouvoir hypnotique (ou la toxicité) soit d'autant plus faible que la solubilité dans l'eau est plus grande.

Dans ce travail, j'ai surtout développé la partie chimique et physico-chimique du problème.

J'ai donné les modes de préparation, les caractères et constantes physiques des divers acides dialcoylbarbituriques que j'ai obtenus.

J'ai tenu également à décrire les produits intermédiaires et même à préparer à partir de ceux ci, quelques dérivés nouveaux,

1. CH. RICHET : *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XLV, 1893, p. 775.

tels que les acides dialcoylmaloniques ainsi que les acides dialcoylacétiques et les amides correspondants. Ces amides pouvaient d'ailleurs présenter un certain intérêt thérapeutique, car quelques-uns d'entre eux, notamment le diéthylacétamide, ont été signalés comme hypnotiques. Les quelques amides qui ont été essayés à ce point de vue par M. Tiffeneau se sont montrés très faiblement hypnotiques.

PLAN

CHAPITRE PREMIER. — Série butylée.

I. *Dérivés butylméthylmaloniques.*

- § 1. a) Monobutylmalonate d'éthyle.
b) Butylméthylmalonate d'éthyle.
- § 2. Acide butylméthylmalonique.
- § 3. Acide butylméthylbarbiturique.

II. *Dérivés butylpropylmaloniques.*

- § 1. Butylpropylmalonate d'éthyle.
- § 2. Acide butylpropylmalonique.
- § 3. Acide butylpropylacétique et ses dérivés : chlorure d'acide et amide.
- § 4. Acide butylpropylbarbiturique.

III. *Dérivés butylisobutylmaloniques.*

- § 1. Butylisobutylmalonate d'éthyle.
- § 2. Acide butylisobutylmalonique.
- § 3. Acide butylisobutylbarbiturique.

CHAPITRE II. — Série isobutylée.

I. *Dérivés isobutylméthylmaloniques.*

- § 1. Isobutylméthylmalonate d'éthyle.
- § 2. Isobutylméthylbarbiturique.

II. *Dérivés isobutylpropylmaloniques.*

- § 1. Isobutylpropylmalonate d'éthyle.
- § 2. Acide isobutylpropylmalonique.
- § 3. Acide isobutylpropylacétique et ses dérivés : chlorure d'acide et amide.
- § 4. Acide isobutylpropylbarbiturique.

CHAPITRE III. — Série isoamylée.

I. *Dérivés isoamylméthylmaloniques.*

- § 1. Isoamylméthylmalonate d'éthyle.
- § 2. Acide isoamylméthylmalonique.
- § 3. Acide isoamylméthylacétique et ses dérivés : chlorure d'acide et amide.
- § 4. Acide isoamylméthylbarbiturique.

II. *Dérivés isoamylpropylmaloniques.*

- § 1. Isoamylpropylmalonate d'éthyle.
- § 2. Acide isoamylpropylmalonique.
- § 3. Acide isoamylpropylacétique et ses dérivés : chlorure d'acide et amide.
- § 4. Acide isoamylpropylbarbiturique.

III. *Acide diisoamylbarbiturique.*

CHAPITRE IV.

Dérivés heptyléthylmaloniques.

- § 1. Heptyléthylmalonate d'éthyle.
- § 2. Acide heptyléthylbarbiturique.

Considérations générales sur les propriétés physicochimiques et
et pharmacodynamiques des diverses malonylurées homologues.

Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

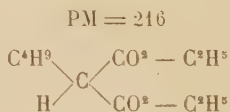
Série butylée.

Cette série ayant été amorcée par l'étude que M. Tiffeneau a faite des dérivés butyléthylmaloniques, j'ai préparé pour la compléter les dérivés : butylméthyl-, butylpropyl-, et butylisobutylmaloniques.

I. DÉRIVÉS BUTYLMÉTHYLMALONIQUES.

Je décrirai successivement le butylméthylmalonate d'éthyle, l'acide correspondant, puis l'acide butylméthylbarbiturique.

§ 1 a. *Monobutylmalonate d'éthyle.*



Cet éther a été obtenu par l'action du bromure ou de l'iodure de butyle sur le malonate d'éthyle sodé, employés en quantités théoriques. L'éthylate de sodium (1) placé dans un ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant est additionné peu à peu de l'éther malonique, il se produit un échauffement considérable, et le malonate d'éthyle sodé formé présente l'aspect d'une masse albumineuse ou caséuse. L'iodure de butyle ajouté ensuite par petites portions réagit vivement; pour compléter la réaction on maintient au bain-marie bouillant jusqu'à neutralité.

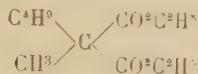
L'alcool régénéré est séparé par distillation, puis le monobu-

1. Par éthylate de sodium j'entends le mélange résultant de la dissolution du sodium dans 15 volumes d'alcool absolu.

tylmalonate d'éthyle est lavé à l'eau, séché et purifié par distillation dans le vide. Le rendement est de 60 à 65 % de la théorie. C'est un liquide huileux, incolore, soluble dans l'alcool et l'éther. Il bout à 232°-240° sous la pression normale.

b. Butylméthylmalonate d'éthyle.

PM = 230

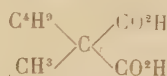


On opère de la même façon que pour le monobutylmalonate d'éthyle. Cependant, il est préférable d'employer pour fixer le second radical un léger excès (soit 1 5 en plus) d'éthylate de sodium et d'iode de méthyle, par rapport au monobutylmalonate.

Le liquide obtenu est incolore, d'odeur agréable, il bout à 233°-241° sous 76 centimètres de mercure.

§ 2. *Acide butylméthylmalonique.*

PM = 174

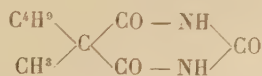


Cet acide s'obtient par saponification du butylméthylmalonate d'éthyle au moyen de la potasse alcoolique.

Précipité de sa solution benzénique par l'éther de pétrole, il fond à 98°. Il est soluble dans les alcools méthylique et éthylique, l'éther, la benzine et l'eau, mais presque insoluble dans l'éther de pétrole.

§ 3. *Acide butylméthylbarbiturique.*

PM = 198



Cet acide se prépare par condensation de l'urée sèche et pure avec le butylméthylmalonate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium. On obtient tout d'abord le dérivé sodé de l'acide barbiturique cherché, ce dernier est libéré ensuite par l'acide chorhy-

drique. Il est indispensable d'opérer en l'absence d'eau. On emploie deux molécules d'éthylate de sodium pour une molécule d'éther.

Mode opératoire : A la solution d'urée dans le mélange bouillant d'éther dialcoylmalonique et d'alcool absolu on ajoute l'éthylate de sodium en une seule fois. Le tout est chauffé deux à trois heures au bain-marie bouillant, puis, la moitié de l'alcool est évaporé et le reste est maintenu encore deux heures au bain-marie et porté ensuite durant quatre à cinq heures à 120°-125°.

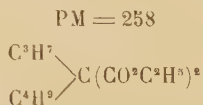
Le dérivé sodé ainsi obtenu est additionné d'acide chorhydrique jusqu'à réaction légèrement acide et l'alcool restant est évaporé. Le résidu repris par l'eau bouillante, et abandonné ensuite douze heures dans un endroit frais, fournit une masse solide qui est purifiée par cristallisation dans l'alcool à 70°. On a l'acide cherché se présentant sous forme de cristaux incolores, inodores, de saveur amère et fondant à 181°. Il est très soluble dans l'éther, l'alcool, le benzène. L'eau en dissout 0 gr. 18 pour 100 parties à la température ordinaire et environ 1 gr. 40 à l'ébullition.

Le coefficient de partage entre l'huile et l'eau pour ce corps est de 0,65. Ce coefficient est le rapport de la quantité de substance dissoute par l'huile, après agitation de celle-ci avec un égal volume d'une solution aqueuse de la substance, et de la quantité restant dans l'eau après cette agitation. Le mode opératoire sera décrit plus loin (p. 32).

Les chiffres trouvés sont : titre de la solution aqueuse saturée après contact avec l'huile 0 gr. 108 ‰; quantité dissoute par l'huile 0,18 — 0,108 = 0,072; le coefficient est donc $\frac{7,2}{10,8} = 0,65$.

II. DÉRIVÉS BUTYLPROPYLMALONIQUES.

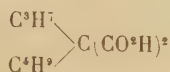
§ 1. *Butylpropylmalonate d'éthyle.*



Ce corps a été préparé par l'action du bromure de propyle sur le butylmalonate d'éthyle, en présence d'éthylate de sodium. Le liquide ainsi formé est huileux, incolore, il passe à 248°-253° sous la pression normale.

§ 2. *Acide butylpropylmalonique.*

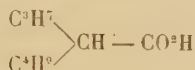
PM = 202



Cet acide s'obtient par saponification du butylpropylmalonate d'éthyle au moyen de la potasse alcoolique. Il est difficile à purifier par cristallisation étant ou très soluble, ou presque insoluble, dans les solvants courants. L'eau n'en dissout pas même 0 gr. 50 % à l'ébullition. Cristallisé dans le chloroforme ou dans le benzène, dans lesquels il est très soluble, il fond à 150°-151°.

§ 3 a. *Acide butylpropylacétique.*

PM = 158



L'acide précédent chauffé à 180° pendant plusieurs heures perd du gaz carbonique et fournit l'acide butylpropylacétique.

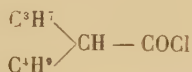
Ce dernier est purifié par distillation dans le vide.

A la pression ordinaire, il bout à 230°-235°.

C'est un liquide huileux, incolore, soluble dans l'acool et l'éther, presque insoluble dans l'eau. Sa densité à 0° est de 0 gr. 914.

b. *Chlorure de butylpropylacétyle.*

PM = 176,5



On obtient ce chlorure d'acide par l'action du chlorure de thionyle sur l'acide butylpropylacétique.

Mode opératoire : Dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant, on laisse d'abord en contact deux heures l'acide butylpropylacétique avec une quantité de chlorure de thionyle légèrement supérieure à la quantité théorique, puis on chauffe au bain-marie jusqu'à cessation du dégagement des vapeurs acides.

Le réfrigérant a été surmonté d'une colonne de chlorure de calcium desséché.

Le produit de l'opération est ensuite distillé dans le vide.

Le chlorure d'acide obtenu est incolore, c'est un liquide fumant à l'air, il bout beaucoup plus bas que l'acide dont il dérive, soit à 192°-195° sous 76 cm. 7 de mercure. Sa densité à 0° est de 0,9471.

c. Butylpropylacétamide.

PM = 157



On fait tomber goutte à goutte le chlorure d'acide précédent dans un grand excès d'ammoniaque concentrée en refroidissant. L'amide cherché se forme immédiatement. Cet amide fond à 122°-123°. A la température ordinaire, 100 parties d'eau en dissolvent 0,085; c'est donc un corps peu soluble dans l'eau; il en est de même pour tous les amides décrits dans ce travail, ils sont en conséquence peu hypnotiques.

Dosage d'azote (Kjeldahl et azote en volume).

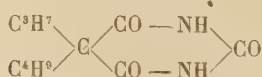
Le liquide résultant de la destruction sulfurique du corps est neutralisé, étendu à 50 cm³, et sur une prise de 5 cm³ l'azote est dosé par l'hypobromite. Le volume d'azote dégagé correspond donc au dixième de l'azote contenu dans le poids de substance détruite. Dans tous les dosages analogues indiqués ci-après j'ai opéré de même et par comparaison avec une solution titrée de chlorhydrate d'ammoniaque.

Substance: 0 gr. 23
N % trouvé = 8,78

N volume = 4 cm³ 68
Calculé pour C³H⁹ON = 8,91

§ 4. *Acide butylpropylbarbiturique.*

PM = 226



La condensation de l'urée avec le butylpropylmalonate d'éthyle, en présence d'éthylate de sodium, se fait très bien à la température du bain-marie bouillant. Après neutralisation à

l'acide chlorhydrique, on obtient du premier coup un corps nettement cristallisé contenant très peu d'éther non transformé.

Le produit recristallisé dans l'alcool faible fond à 153°, il est blanc, amer, soluble dans l'alcool et l'éther.

La solubilité dans l'eau est de 0 gr. 12 pour 100 parties d'eau à 15°, et environ de 0 gr. 40 % à 100°.

Le coefficient de partage entre l'eau et l'huile est de 1,82 pour cet hypnotique. Il a été analysé après séchage à 100° :

Analyse :

Substance = 0,1235 CO² = 0,2662 H²O = 0,0845

Soit en centièmes :

	TROUVÉ	CALCULÉ POUR C ¹⁴ H ¹⁸ O ³ N ¹
C.	58,78	58,40
H.	7,60	7,96

Dosage d'azote (Kjeldahl et azote en volume).

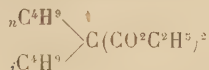
Substance = 0 gr. 25 N volume = 2 cm³ 55

N % Trouvé 12,40 Calculé 12,38

III. DÉRIVÉS BUTYLISOBUTYLMALONIQUES.

§ 1. *Butylisobutylmalonate d'éthyle.*

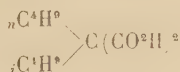
PM = 272



Le bromure d'isobutyle réagissant sur le butylmalonate d'éthyle sodé fournit le butylisobutylmalonate d'éthyle qui est un liquide incolore, huileux, distillant entre 254° et 258° sous 75 cm. 5 de mercure.

§ 2. *Acide butylisobutylmalonique.*

PM = 216

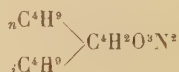


Cet acide s'obtient par saponification du butylisobutylmalonate

d'éthyle. Recristallisé dans le benzène, on mieux, dans l'acide acétique glacial, il fond à 145°.

§ 3. Acide butylisobutylbarbiturique.

PM = 240



L'éther qui vient d'être décrit fournit, toujours par les mêmes méthodes, la butylisobutylmalonylurée.

Elle se présente en cristaux transparents, anhydres fondant à 153°. L'eau en dissout 0 gr. 075 dans 100 parties à 15°-20°, le coefficient d'Overton-Meyer est de 0,44.

Analyse :

Substance = 0 gr. 0941 CO² = 0 gr. 2015 H²O = 0,067

Soit en centièmes :

	TROUVÉ	CALCULÉ POUR C ¹² H ²⁰ O ³ N ²
C	60,32	60
H.	8,17	8,33

Dosage d'azote = 0 gr. 205

N volume = 1 cm³ 97

N % trouvé : 11,70

Calculé pour C¹²H²⁰O³N² : 11,58

Conclusions. — Pour formuler quelques conclusions concernant les constantes physiques des dérivés dialcoylbarbituriques de la série butylée, il convient de comparer leur solubilités et leurs coefficients de partage. Le tableau suivant permet cette comparaison.

	SOLUBILITÉS A 15° exprimées en centigr. pour 100 gr. d'eau	COEFFICIENTS de partage
Butylméthylbarbiturique	18	0,65
Butyléthylbarbiturique (Tiffeneau).	35	2,3
Butylpropylbarbiturique	12	1,82
Butylisobutylbarbiturique.	7,5	0,44
Butylbutylbarbiturique	3,2	0,37

De ces chiffres, se dégagent les principaux fait suivants :

1° La courbe des solubilités croît d'abord pour décroître ensuite, il y a là une exception à la règle générale qui veut que les solubilités diminuent progressivement à mesure que l'on s'élève dans la série. Toutefois, on sait que les premiers termes

des séries font parfois exception, c'est précisément le cas qui se présente ici.

2° La courbe représentant les variations des coefficients de Meyer-Overton présente aussi un maximum, elle s'élève d'abord puis s'abaisse constamment.

3° Les deux courbes considérées sont donc analogues, elles atteignent toutes deux leur point le plus élevé pour le même corps, le butyléthylbarbiturique.

4° Des deux isomères : le butylisobutylbarbiturique et le dibutylbarbiturique, c'est le premier qui offre la plus grande solubilité dans l'eau; la ramification de la chaîne latérale aurait donc pour effet d'augmenter la solubilité dans l'eau; c'est là un fait qu'il conviendrait de vérifier dans d'autres séries, car au point de vue des propriétés hypnotiques on admet généralement que la ramification des chaînes carbonées les accroît et cela généralement aux dépens d'une diminution de la solubilité dans l'eau et d'une augmentation de la solubilité dans les lipoides⁽¹⁾.

1. TIFFENEAU et ARDELY : *Bull. Sc. Pharmacologiques*, 28, 155, 241.

CHAPITRE DEUXIÈME

Série isobutyliée.

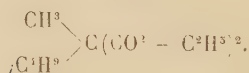
Dans cette série j'ai préparé trois acides barbituriques nouveaux, l'isobutylméthylbarbiturique, l'isobutylpropylbarbiturique et le butylisobutylbarbiturique. Ce dernier a déjà été décrit par moi dans le précédent chapitre. Quant à l'isobutyléthylbarbiturique il a été décrit par M. Tiffeneau.

Je n'étudierai donc ici que les dérivés isobutylméthylmaloniques et isobutylpropylmaloniques.

I. DÉRIVÉS ISOBUTYLMÉTHYLMALONIQUES.

§ 1. *Isobutylméthylmalonate d'éthyle.*

$$\text{PM} = 244$$

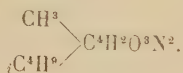


Le monoisobutylmalonate d'éthyle a été préparé pour la première fois par Guthzeit ⁽¹⁾. Chauffé au bain-marie avec des quantités convenables d'iodure de méthyle et d'éthylate de sodium, il fournit l'isobutylméthylmalonate d'éthyle dont le point d'ébullition sous la pression normale est de 232° à 236°.

1. GUTHZEIT. *Liebig's Annalen der Chemie*, t. 209, 236.

§ 2. *Acide isobutylméthylbarbiturique.*

$$PM = 174$$



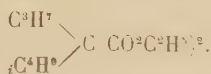
L'éther ci-dessus traité par la méthode habituelle donne l'acide isobutylméthylbarbiturique qui cristallise facilement dans l'alcool faible en fines aiguilles fondant à 195°.

Sa solubilité dans l'eau est de 0 gr. 18 pour 100 grammes à 15°-20°, et d'environ 1 gr. 40 à 100°. Son coefficient de partage est de 0,38.

II. DÉRIVÉS ISOBUTYLPROPYLMALONIQUES.

§ 1. *Isobutylpropylmalonate d'éthyle.*

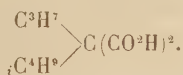
$$PM = 258$$



Le monoisobutylmalonate d'éthyle, mis en présence de bromure de propyle et d'éthylate de sodium à la température du bain-marie bouillant, donne l'éther cherché qui distille à 245°-250° sous la pression atmosphérique.

§ 2. *Acide isobutylpropylmalonique.*

$$PM = 202$$



L'éther malonique dialcoylé précédent saponifié produit l'acide isobutylpropylmalonique. Très peu soluble dans l'eau, comme les acides homologues de poids atomiques égaux ou supérieurs, l'acide isobutylpropylmalonique forme par évaporation de sa solution benzénique des cristaux fusibles à 138°-139°.

§ 3 a. *Acide isobutylpropylacétique.*

PM = 158.

Il s'obtient par chauffage entre 180° et 200° de l'acide isobutylpropylmalonique, il bout à 227°-232° sous la pression normale. C'est un liquide incolore, huileux, de densité égale à 0,914 à 0°.

b. *Chlorure d'isobutylpropylacétyle.*

PM = 176,5.

L'acide isobutylpropylacétique traité par le chlorure de thionyle donne le chlorure d'acide correspondant; liquide huileux, incolore, distillant entre 184° et 188° sous 76 centimètres de mercure et de densité égale à 0,9530.

c. *Isobutylpropylacétamide.*

PM = 157.

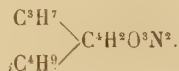
Cet amide obtenu comme les amides déjà décrits s'en rapproche par sa faible solubilité dans l'eau, 100 parties en dissolvent 0 gr. 055 à 15°-20°. Il se présente en cristaux transparents, aiguillés, fondant à 121°.

Dosage d'azote :

Substance = 0 gr. 20	N volume = 2 cm ³ 5
N % trouvé : 8,52	Calculé pour C ⁸ H ¹⁹ ON = 8,91.

§ 4. *Acide isobutylpropylbarbiturique.*

PM = 226



L'isobutylpropylmalonate d'éthyle, condensé avec l'urée au contact de l'éthylate de sodium, fournit l'isobutylpropylbarbiturate de soude, dont on libère l'isobutylpropylmalonylurée par l'acide chlorhydrique.

Le produit brut de la réaction repris par l'alcool faible cristallise en aiguilles incolores, de saveur amère, fusibles à 164°-165°.

100 parties d'eau bouillante en dissolvent environ 0 gr. 60 à 100°.
et seulement 0 gr. 125 à la température ordinaire.

Le coefficient de partage entre l'huile et l'eau est 1,27 pour l'isobutylpropylmalonylurée.

Analyse :

Substance = 0,1151 $\text{CO}^2 = 0,247$ $\text{H}^2\text{O} = 0,0811$.

Soit en centièmes :

	TROUVÉ	CALCULÉ POUR $\text{C}^{14}\text{H}^{18}\text{O}^3\text{N}^4$
C.	58,52	58,40
H.	8,11	7,964

Dosage d'azote :

Substance : 0 gr. 225

N volume : 2 cm³ 3

N % trouvé : 12,44

Calculé pour $\text{C}^{14}\text{H}^{18}\text{O}^3\text{N}^4$: 12,38.

Conclusions. — Les constantes physiques des acides dialcoyl-barbituriques de la série isobutylée peuvent se grouper ainsi :

	SOLUBILITÉS A 15° exprimées en centigr. pour 100 gr. d'eau	COEFFICIENTS de Meyer Overton
Isobutylméthylbarbiturique	18	0,38
Isobutyléthylbarbiturique (Tiffeneau). .	15,3	0,52
Isobutylpropylbarbiturique	12,5	1,27
Isobutylbutylbarbiturique.	7,5	0,44

De ce tableau découlent les constatations que voici :

1° Selon la règle générale les solubilités diminuent régulièrement à mesure qu'augmente le nombre des atomes de carbone ;

2° La courbe des coefficients de Meyer-Overton est croissante au début jusqu'au troisième terme et décroissante à partir de ce terme, l'isobutylpropylbarbiturique ;

3° Ces résultats mis en parallèle avec ceux du tableau concernant la série butylée permettent de remarquer que pour les acides isomères : butylméthylbarbiturique et isobutylméthylbarbiturique, la solubilité est la même et égale à 0 gr. 18 % ; pour les deux autres acides butyléthyl- et isobutyléthyl-barbituriques, la solubilité est nettement diminuée chez l'isobutyléthylbarbiturique ; enfin, dans le cas des deux acides isomères butylpropylbarbiturique et isobutylpropylbarbiturique, la solubilité est légèrement augmentée chez le second : 12,5 % au lieu de 12 %. Il ne semble donc pas se dégager de règle quant aux variations des solubilités du fait de l'introduction d'un radical alcoylé à chaîne ramifiée dans un composé.

CHAPITRE TROISIÈME

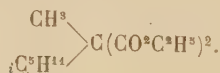
Série isoamylée.

M. Tiffeneau ayant déjà décrit l'acide isoamyléthylbarbiturique, j'ai complété cette série par l'étude des dérivés isoamyl-méthyl- et isoamylpropyl-maloniques.

1. DÉRIVÉS ISOAMYLMÉTHYLMALONIQUES.

§ 1. *Isoamylméthylmalonate d'éthyle.*

$$PM = 244$$

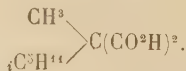


Cet éther dialcoylé se prépare comme les éthers homologues étudiés plus haut.

Le liquide obtenu par réaction de l'iodure de méthyle sur l'isoamylmalonate d'éthyle est incolore, d'odeur agréable et bout entre 242° et 247° à la pression ordinaire.

§ 2. *Acide isoamylméthylmalonique.*

$$PM = 188$$

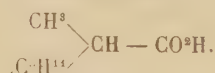


L'éther ci-dessus traité par la potasse alcoolique fournit l'acide

correspondant. Celui-ci, recristallisé dans l'eau, fond à 131°-132°. Il est soluble dans l'alcool éthylique, l'alcool méthylique, l'éther et l'eau, mais insoluble dans l'éther de pétrole. Comme tous les acides maloniques substitués étudiés dans ce travail, il présente deux fonctions acides de forces différentes. Une de ces fonctions est acide fort et peut être titrée en présence de méthylorange, l'autre n'est mise en évidence qu'avec la phtaléine comme indicateur.

§ 3 a. *Acide isoamylméthylacétique.*

$$\text{PM} = 144$$



L'acide isoamylméthylacétique s'obtient par le chauffage prolongé à 180° de l'acide malonique correspondant. Il passe à 120°-130° sous 15 millimètres de mercure; ce liquide huileux et incolore est très soluble dans l'alcool et l'éther, mais peu soluble dans l'eau. Il a pour densité à 0° 0,887.

b. *Chlorure d'isoamylméthylacétyle.*

$$\text{PM} = 162,5$$

Le chlorure de thionyle agissant sur l'acide isoamylméthylacétique le transforme en son chlorure d'acide qui bout à 69°-71° sous 15 millimètres de mercure. C'est un liquide d'odeur désagréable et fumant à l'air, de densité égale à 0,9574 à 0°.

c. *Isoamylméthylacétamide.*

$$\text{PM} = 143.$$

Cet amide se forme à l'aide de l'ammoniaque et du chlorure d'acide qui vient d'être décrit. Il cristallise facilement dans l'eau en paillettes fusibles à 103°.

Dosage d'azote (Kjeldahl et azote en volume).

Substance : 0 gr. 221

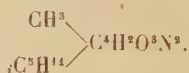
N volume : 1 cm³ 75

N % trouvé : 9,65

Calculé pour C⁸H¹⁷ON : 9,79.

§ 4. *Acide isoamylméthylbarbiturique.*

$$PM = 212$$



Cet acide se prépare de la même façon que les acides barbituriques des autres séries déjà examinées. Il cristallise dans l'eau en longues aiguilles soyeuses et très légères fondant à 187°. Ces aiguilles présentent la saveur amère habituelle à tous ces composés, elles sont très solubles dans l'éther, l'alcool, le benzène. A la température de l'ébullition, 100 parties d'eau en dissolvent 1 gramme et à 15° 0 gr. 08. Leur coefficient de partage = 0,60.

Analyse :

$$\text{Substance} = 0,1442 \quad \text{CO}^2 = 0,3003 \quad \text{H}^2\text{O} = 0,098.$$

Soit en centièmes :

	TROUVÉ	CALCULÉ POUR C ¹⁰ H ¹⁶ O ³ N ²
C.	56,79	56,60
H.	7,55	7,54

Dosage d'azote :

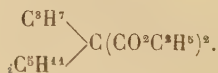
$$\text{Substance : 0 gr. 20} \quad \text{N volume : 2 cm}^3 \text{ 2}$$

$$\text{N } \% \text{ trouvé : 13,55} \quad \text{Calculé pour C}^{10}\text{H}^{16}\text{O}^3\text{N}^2 \text{ : 13,20.}$$

II. DÉRIVÉS ISOAMYLPROPYLMALONIQUES.

§ 1. *Isoamylpropylmalonate d'éthyle.*

$$PM = 272$$

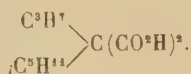


L'action de l'iodure de propyle sur l'isoamylmalonate d'éthyle sodé donne le liquide cherché, qui est incolore, huileux et passe entre 254° et 259° sous la pression normale.

Il est soluble dans l'alcool et l'éther.

§ 2. *Acide isoamylpropylmalonique.*

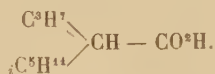
$$\text{PM} = 216$$



Cet acide est obtenu par la saponification de l'éther correspondant. Il est soluble dans l'éther et l'alcool, mais très peu soluble dans l'eau. Recristallisé dans le benzène, il fond à 143°-143°5.

§ 3 a. *Acide isoamylpropylacétique.*

$$\text{PM} = 172$$



Il a été préparé avec l'acide précédent soumis à une température de 210°-220° pendant quelques heures. C'est un liquide limpide bouillant à 238°-245° de densité égale à 0,908 à 0°.

b. *Chlorure d'isoamylpropylacétyle.*

$$\text{PM} = 190,5.$$

Le chlorure d'isoamylpropylacétyle dérive de l'acide acétique disubstitué dont la préparation vient d'être indiquée par l'action du chlorure de thionyle.

Il distille à 100°-103° sous 15 millimètres de mercure et à 200°-205° sous 76 centimètres. Sa densité est de 0,9441 à 0°.

c. *Propylisoamylacétamide.*

$$\text{PM} = 171.$$

Cet amide est fourni par l'ammoniaque et le chlorure d'isoamylpropylacétyle. Après recristallisation dans l'eau, il fond à 117°-118°. Il est très peu soluble dans l'eau dont 100 grammes à 15° dissolvent seulement 0 gr. 01.

Dosage d'azote :

Substance : 0 gr. 232.

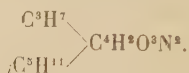
N % trouvé : 8,29

N volume : 1 cm³ 58

Calculé pour C¹⁰H²¹ON : 8,18.

§ 4. *Acide isoamylpropylbarbiturique.*

$$PM = 240$$



L'acide isoamylpropylbarbiturique sodé formé par condensation de l'urée sèche et pure avec l'isoamylpropylmalonate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium, puis traité par l'acide chlorhydrique, donne l'acide barbiturique correspondant fondant à 134°. Ce corps constitué de cristaux aiguillés, incolores, anhydres, est dissous facilement par l'éther et l'alcool tandis que 100 centimètres cubes d'eau sont nécessaires à 15° pour en dissoudre 0 gr. 061. Son coefficient de partage entre l'huile et l'eau égale 4.50.

Analyse :

$$\text{Substance} = 0 \text{ gr. } 121 \quad \text{CO}^2 = 0,2684 \quad \text{H}^2\text{O} = 0,0905.$$

Soit en centièmes :

	TROUVÉ	CALCULÉ POUR $\text{C}^{12}\text{H}^{20}\text{O}^2\text{N}^2$
C.	60,49	60
H.	8,23	8,33

Dosage d'azote :

$$\begin{array}{ll} \text{Substance} : 0 \text{ gr. } 245 & \text{N volume} : 2 \text{ cm}^3 3 \\ \text{N } \% \text{ trouvé} : 11,58 & \text{Calculé pour } \text{C}^{12}\text{H}^{20}\text{O}^2\text{N}^2 : 11,66. \end{array}$$

III. ACIDE DIISOAMYLBARBITURIQUE.

Pour cet acide déjà décrit par Fischer et Diltthey (1), la préparation conduite comme à l'ordinaire m'a donné des résultats concordants. Le point de fusion après purification dans l'alcool faible est 171°-172°. La solubilité dans l'eau est extrêmement faible, 100 grammes d'eau à 15° en dissolvent 0 gr. 01125, donc suivant la règle générale cet acide barbiturique possédant le poids moléculaire le plus élevé de tous ceux envisagés ici est,

1. FISCHER et DILTHEY : *Liebig's Annalen*, 335, 334.

par contre, le moins soluble d'entre eux. Son coefficient de Meyer-Overton est de 0,3.

Conclusions. — Pour la série isoamylée, les résultats principaux sont les suivants :

	SOLUBILITÉS A 15° exprimées en centigr. pour 100 gr. d'eau	COEFFICIENTS de Meyer-Overton
Isoamylméthylbarbiturique	8	0,60
Isoamyléthylbarbiturique (Tiffeneau). .	6,5	2,2
Isoamylpropylbarbiturique	6,4	1,5
Diisoamylbarbiturique	1,125	0,3

1° Les solubilités dans ce groupe suivent la loi générale:

2° La courbe des variations des quotients de Meyer-Overton est analogue à celles déjà observées dans les deux premières séries.

3° Les courbes des solubilités et des coefficients de partage ne sont pas parallèles pour les premiers termes; elles ne le deviennent que pour les termes élevés.

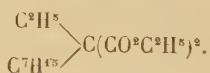
CHAPITRE QUATRIÈME

Dans ce chapitre je décrirai un seul acide barbiturique nouveau, l'acide heptyléthylbarbiturique, préparé pour compléter la série éthyliée déjà amplement étudiée par M. Tiffeneau (1) et M. Carnot. En effet dans le cours de cette thèse on a pu observer que je n'ai fait que rappeler, pour les termes éthyliés des trois séries envisagées jusqu'ici, les constantes les plus intéressantes précédemment obtenues par M. Tiffeneau.

I. DÉRIVÉS HEPTYLETHYLMALONIQUES.

§ 1. — *Heptyléthylmalonate d'éthyle.*

$$PM = 286$$

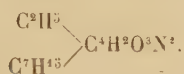


Pour obtenir ce composé, j'ai préparé d'abord le monoheptylmalonate d'éthyle par l'action de l'iodure d'heptyle sur l'éther malonique sodéen mettant en présence des quantités théoriques. Ce premier corps passe à 273°-275° sous la pression atmosphérique, sa densité à 20° égale 0.951. Puis en faisant réagir sur ce monoheptylmalonate d'éthyle sodé l'iodure d'éthyle, j'ai produit l'heptyléthylmalonate d'éthyle qui distille entre 168 et 171° sous une pression de 15 millimètres de mercure.

1. MM. P. CARNOT et M. TIFFENEAU : *Union Pharmaceutique*, 15 octobre 1922.

§ 2. *Acide heptyléthylbarbiturique.*

$$PM = 254$$



L'éther précédent soumis au traitement habituel donne naissance à un produit fusible à 116°.

Ce corps légèrement amer, dissous dans la benzine, précipité par l'éther de pétrole, puis repris par l'eau fond à 118°-119°.

L'eau saturée d'acide heptyléthylbarbiturique à 15-20° en contient 0 gr. 03 pour 100 cm³.

Le coefficient de Meyer-Overton pour ce cas est de 0,5.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

*sur les propriétés physico chimiques et pharmacodynamiques
des diverses malonylurées homologues.*

Dans le groupe des hypnotiques, l'étude comparative des propriétés physico-chimiques et pharmacodynamiques présente le plus grand intérêt.

Ch. Richet le premier a montré que la toxicité des substances hypnotiques, et par conséquent leur pouvoir narcotique dont l'effet toxique n'est que la manifestation ultime, croît à mesure que diminue la solubilité dans l'eau. Cette règle qui a été déduite de l'expérience ne saurait être universellement valable, notamment lorsque la solubilité dans l'eau devient trop grande ou trop faible. C'est seulement dans certaines limites parfois restreintes que l'on peut la vérifier.

Il importe pour étudier de plus près les variations du pouvoir hypnotique d'envisager un autre facteur important qui a été mis en évidence par Raphaël Dubois, à savoir la solubilité dans les lipoïdes.

Meyer et Overton, indépendamment l'un de l'autre, ont serré de plus près le problème et ont proposé de comparer les variations de la narcose avec le coefficient de partage des substances hypnotiques entre l'eau et les corps gras. Pour des raisons pratiques, étant donné l'impossibilité d'opérer en présence de corps gras lipoïdiques, le véhicule gras choisi a été l'huile d'olive.

Pour déterminer le coefficient de partage, on opère comme suit. Un certain volume de solution aqueuse saturée de l'hypnotique considéré est mis en contact avec un volume égal d'huile d'olive, le mélange est agité fréquemment pendant vingt-quatre heures, puis laissé au repos dans une ampoule à décantation. La partie aqueuse est décantée et filtrée, on en évapore une partie aliquote. Le titre en hypnotique ainsi obtenu retranché de la

solubilité dans l'eau indique la quantité du produit retenue en dissolution dans l'huile, et le rapport des deux chiffres fixés de cette façon constitue le coefficient cherché, toutes ces opérations étant faites à la même température, soit 15°.

Pour déterminer le pouvoir hypnotique, Overton examine quelle est la plus faible dilution de la substance capable de paralyser les têtards de grenouille qui y sont plongés. M. Tiffeneau, qui a fait l'étude pharmacodynamique de la plupart des acides dialcoylbarbituriques que j'ai décrits dans ce travail, a préféré déterminer le pouvoir hypnotique chez des animaux plus élevés dans la série et notamment chez le chien qui est l'animal de laboratoire se rapprochant le plus de l'homme. Les acides barbituriques étant solubles en présence de carbonate de soude, on peut injecter leur solution aqueuse par la voie intraveineuse; on peut ainsi, en opérant à plusieurs jours d'intervalle sur le même chien, fixer avec assez de précision le pouvoir hypnotique relatif des diverses substances.

Les résultats obtenus par M. Tiffeneau peuvent d'une façon générale être exprimés comme suit.

Le pouvoir hypnotique maximum paraît dépendre pour une même série de la grandeur du poids moléculaire. C'est ainsi que les hypnotiques les plus actifs sont ceux en C¹⁰ et C¹¹. Au-dessous de ce nombre d'atomes de carbone, le pouvoir hypnotique décroît en intensité jusqu'à devenir nul pour le terme en C⁶; au-dessus de ce nombre, le pouvoir hypnotique décroît à la fois en intensité et en durée, mais parfois seulement en durée (heptyléthyl-malonylurée).

Si de ces données on rapproche les constantes physico-chimiques que j'ai déterminées, on constate que la solubilité dans l'eau ne suit le pouvoir hypnotique qu'à partir d'un certain nombre d'atomes de carbone. Par contre, les courbes du coefficient de Meyer-Overton suivent assez régulièrement les courbes du pouvoir hypnotique; elles croissent en effet toutes les deux jusqu'aux termes en C¹⁰ et C¹¹, puis elles décroissent régulièrement.

Il ne faudrait pas en conclure que le coefficient de Meyer-Overton constitue une mesure numérique du pouvoir hypnotique, nous remarquons en effet que quelques isomères en C¹⁰ et C¹¹ peuvent avoir des effets hypnotiques à peu près aussi intenses, alors que leurs coefficients sont dans le rapport de 1 à 2. C'est que, comme l'a déjà fait observer M. Tiffeneau, ces coefficients ne

sauraient être considérés en valeur absolue, mais seulement dans leur valeur relative par rapport aux divers termes d'une même série.

Notons enfin que M. Tiffeneau a observé, parmi les termes en C² et C¹⁰, que ceux qui contiennent un méthyle (méthylbutyl-, méthylisobutyl-, méthylisoamyl-) sont moins actifs que leurs isomères contenant un éthyle (éthylpropyl-, éthylbutyl-, éthylisobutylbarbituriques).

On pourrait conclure au peu de valeur du radical méthyle comme groupement hypnotique adjuvant; l'étude du coefficient de Meyer-Overton montre qu'il s'agit là d'un facteur physico-chimique et que, dans les termes renfermant un méthyle, si la solubilité dans l'eau n'est que parfois accrue, le coefficient de Meyer-Overton est toujours diminué.

CONCLUSIONS

J'ai entrepris la préparation de plusieurs acides dialcoylbarbituriques, de façon à compléter les diverses séries de ces acides et à constituer des groupes homologues permettant une comparaison systématique des propriétés physico-chimiques et pharmacodynamiques de ces substances.

1° Les acides dialcoylbarbituriques ont été préparés par la méthode de Fischer et Diltthey, qui consiste à condenser les éthers dialcoylmaloniques avec l'urée en présence d'éthylate de sodium. Les propriétés physiques et chimiques de ces acides sont, en tous points, comparables à celles des premiers dérivés obtenus par les auteurs précédents. Ils sont doués d'une saveur amère, leur solubilité dans l'eau est faible, elle n'atteint jamais 1 gr. % à la température ordinaire et ne dépasse pas 2 gr. % à l'ébullition.

Au cours de ce travail j'ai remarqué, sans le mentionner pour chaque cas particulier, que tous ces acides barbituriques sont très solubles dans l'éther, l'acétone, l'éther acétique, le benzène, les alcools méthylique éthylique, le toluène, le tétrachlorure de carbone. Ils sont beaucoup moins solubles dans le sulfure de carbone et insolubles dans l'éther de pétrole.

Au point de vue chimique je rappellerai leur solubilité dans les alcalis minéraux et organiques, l'ammoniaque et l'eau de chaux.

Quant aux éthers dialcoylmaloniques, je les ai obtenus en alcoylant successivement le malonate d'éthyle, par le bromure ou l'iode d'alcoyle à poids moléculaire le plus élevé, puis par l'autre. J'ai préparé également un certain nombre d'acides et d'amides dérivés de ces éthers.

2° J'ai constitué ou complété, en vue de la présente étude, les séries suivantes :

Série éthylée :

Ethyléthylbarbiturique	}	(Fischer et Dilthey).
Ethylpropylbarbiturique		
Ethylisobutylbarbiturique	}	(Tiffeneau).
Ethylbutylbarbiturique		
Ethylisoamylbarbiturique		
Ethylheptylbarbiturique.		

Série butylée :

Butylméthylbarbiturique.
Butyléthylbarbiturique (Tiffeneau).
Butylpropylbarbiturique.
Butylisobutylbarbiturique.
Butylbutylbarbiturique.

Série isobutylée :

Isobutylméthylbarbiturique.
Isobutyléthylbarbiturique (Tiffeneau).
Isobutylpropylbarbiturique.
Isobutylbutylbarbiturique.

Série isoamylée :

Isoamylméthylbarbiturique.
Isoamyléthylbarbiturique (Tiffeneau).
Isoamylpropylbarbiturique.
Diisoamylbarbiturique (Fischer et Dilthey).

3° Dans toutes ces séries, la solubilité dans l'eau va régulièrement en décroissant à mesure qu'augmente le nombre d'atomes de carbone, sauf dans la série butylée où le premier terme fait exception. Dans la série éthylée, le premier terme préparé par Fischer n'a pas été étudié.

4° Le quotient de Meyer-Overton, c'est-à-dire le coefficient de partage entre l'huile et l'eau, des acides dialcoylbarbituriques croît tout d'abord jusqu'aux termes en C^{10} ou C^{11} , puis il décroît régulièrement en même temps qu'augmente le nombre des atomes de carbone.

5° Le pouvoir hypnotique suit en général une courbe analogue à celle du quotient de Meyer-Overton : il va tout d'abord en croissant jusqu'aux termes en C^{10} et C^{11} , puis il décroît régulièrement sinon en intensité, tout au moins en durée.

6° Les corps nouveaux que j'ai préparés et décrits dans cette thèse sont :

Le butylméthylmalonate d'éthyle et l'acide butylméthylmalonique;

- L'acide butylméthylbarbiturique ;
- Le butylpropylmalonate d'éthyle et l'acide butylpropylmalonique ;
- L'acide butylpropylacétique, son chlorure d'acide et son amide ;
- L'acide butylpropylbarbiturique ;
- Le butylisobutylmalonate d'éthyle et l'acide butylisobutylmalonique ;
- L'acide butylisobutylbarbiturique ;
- L'isobutylméthylmalonate d'éthyle ;
- L'acide isobutylméthylbarbiturique ;
- L'isobutylpropylmalonate d'éthyle et l'acide isobutylpropylmalonique ;
- L'acide isobutylpropylacétique, son chlorure d'amide et son amide ;
- L'acide isobutylpropylbarbiturique ;
- L'isoamylméthylmalonate d'éthyle et l'acide isoamylméthylmalonique ;
- L'acide isoamylméthylacétique, son chlorure d'acide et son amide ;
- L'acide isoamylméthylbarbiturique ;
- L'isoamylpropylmalonate d'éthyle et l'acide isoamylpropylmalonique ;
- L'acide isoamylpropylacétique, son chlorure d'acide et son amide ;
- L'acide isoamylpropylbarbiturique ;
- L'heptyléthylmalonate d'éthyle ;
- L'acide heptyléthylbarbiturique.

Vu : *Le Président de la Thèse,*

A. BÉHAL.

Vu : *Le Doyen,*

M. RADAIS.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

P. APPELL.

